

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

29. 3. 2004

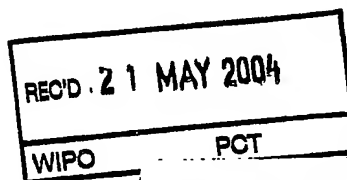
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日            2 0 0 3 年    3 月 2 8 日  
Date of Application:

出 願 番 号            特 願 2 0 0 3 - 0 9 0 9 1 6  
Application Number:  
[ST. 10/C] :            [ J P 2 0 0 3 - 0 9 0 9 1 6 ]

出    願    人            日 産 化 学 工 業 株 式 有 限 公 司  
Applicant(s):

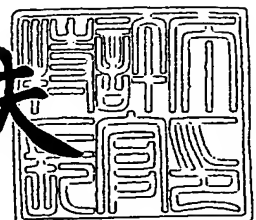


PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 4 年    4 月 2 8 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今 井 康 夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 4503000

【提出日】 平成15年 3月28日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 C07F 9/58

【発明者】

    【住所又は居所】 埼玉県さいたま市西堀4丁目11の7の628

    【氏名】 古川 泰司

【発明者】

    【住所又は居所】 東京都千代田区神田錦町3丁目7番地1 日産化学工業株式会社内

    【氏名】 増田 幸則

【特許出願人】

    【識別番号】 000003986

    【氏名又は名称】 日産化学工業株式会社

    【代表者】 藤本 修一郎

    【電話番号】 047-465-1120

【手数料の表示】

    【予納台帳番号】 005212

    【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

    【物件名】 明細書 1

    【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

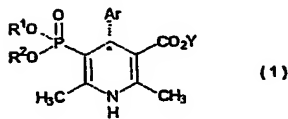
【書類名】 明細書

【発明の名称】 T型カルシウムチャンネル阻害剤

【特許請求の範囲】

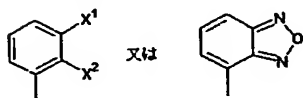
【請求項1】 式(1)

【化1】



[式中、 $\text{R}^1$  及び  $\text{R}^2$  は、それぞれ独立して、 $\text{C}_{1-6}$  アルキル基 (該  $\text{C}_{1-6}$  アルキル基は、フェニル基 (該フェニル基は、 $\text{C}_{1-6}$  アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。)、 $\text{C}_{2-6}$  アルケニル基又は  $\text{C}_{2-6}$  アルキニル基 (該  $\text{C}_{2-6}$  アルケニル基及び  $\text{C}_{2-6}$  アルキニル基は、フェニル基 (該フェニル基は、 $\text{C}_{1-6}$  アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。)) で置換されていてもよい。)) で置換されていてもよい。)) 若しくは  $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^3\text{R}^4$  ( $\text{R}^3$  及び  $\text{R}^4$  は、それぞれ独立して、 $\text{C}_{1-6}$  アルキル基 (該  $\text{C}_{1-6}$  アルキル基は、フェニル基 (該フェニル基は、 $\text{C}_{1-6}$  アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。)) で置換されていてもよい。)) 又はフェニル基 (該フェニル基は、 $\text{C}_{1-6}$  アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。)) を意味し、 $n$  は 2~6 の整数を意味する。)) を意味するか又は、 $\text{R}^1$  及び  $\text{R}^2$  が一緒になって  $-\text{CR}^5\text{R}^6-\text{CR}^7\text{R}^8-$ 、 $-\text{CR}^5\text{R}^6-\text{CR}^7\text{R}^8-\text{CR}^9\text{R}^{10}-$  若しくは  $-\text{CR}^5\text{R}^6-\text{CR}^7\text{R}^8-\text{CR}^9\text{R}^{10}-\text{CR}^{11}\text{R}^{12}-$  ( $\text{R}^5\sim\text{R}^{12}$  は、それぞれ独立して、水素原子若しくは  $\text{C}_{1-6}$  アルキル基を意味するか又は何れか 2 つが一緒になって置換している炭素原子と共に 5、6 又は 7 員環を形成してもよい。)) を意味し、 $\text{Ar}$  は、

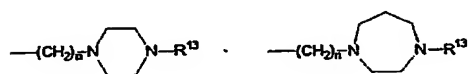
【化2】



(式中、 $\text{X}^1$  及び  $\text{X}^2$  は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ

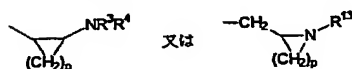
基、トリフルオロメチル基又はジフルオロメトキシ基を意味する。)を意味し、  
 Yは、C<sub>1</sub>—20アルキル基(該C<sub>1</sub>—20アルキル基は、フェニル基(該フェニル基は、C<sub>1</sub>—6アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。)、  
 C<sub>2</sub>—6アルケニル基又はC<sub>2</sub>—6アルキニル基(該C<sub>2</sub>—6アルケニル基及びC<sub>2</sub>—6アルキニル基は、フェニル基(該フェニル基は、C<sub>1</sub>—6アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。))で置換されていてもよい。))で置換されていてもよい。))、  
 —(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>(R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、それぞれ独立して、C<sub>1</sub>—6アルキル基(該C<sub>1</sub>—6アルキル基は、フェニル基(該フェニル基は、C<sub>1</sub>—6アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。))で置換されていてもよい。))又はフェニル基(該フェニル基は、C<sub>1</sub>—6アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。))を意味し、nは2~6の整数を意味する。))、

## 【化3】



(式中、R<sup>13</sup>は、C<sub>1</sub>—6アルキル基(該C<sub>1</sub>—6アルキル基は、フェニル基(該フェニル基は、C<sub>1</sub>—6アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。))で置換されていてもよい。))又はフェニル基(該フェニル基は、C<sub>1</sub>—6アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。))を意味し、nは2~6の整数を意味する。))、

## 【化4】



(式中、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及びR<sup>13</sup>は前記と同じ意味であり、o及びpは、それぞれ独立して3又は4を意味する。)を意味し、\*は、Rの絶対配置を意味する。]で表される光学活性1, 4-ジヒドロピリジン化合物、その医薬的に許容される塩又はそれらの溶媒和物であるT型カルシウムチャンネル阻害剤。

【請求項2】 R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が一緒になって—CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>—CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>—、

$-\text{CR}^5\text{R}^6-\text{CR}^7\text{R}^8-\text{CR}^9\text{R}^{10}-$ 又は $-\text{CR}^5\text{R}^6-\text{CR}^7\text{R}^8-\text{C}$   
 $\text{R}^9\text{R}^{10}-\text{CR}^{11}\text{R}^{12}-$  ( $\text{R}^5\sim\text{R}^{12}$ は、それぞれ独立して、水素原子  
若しくは $\text{C}_1-6$ アルキル基を意味するか又は何れか2つが一緒になって置換し  
ている炭素原子と共に5、6又は7員環を形成してもよい。)である請求項1記  
載のT型カルシウムチャンネル阻害剤。

【請求項3】  $\text{Ar}$ が3-ニトロフェニル、2-ニトロフェニル又は2, 3-ジクロロフェニルである請求項2記載のT型カルシウムチャンネル阻害剤。

【請求項4】  $\text{Y}$ が $\text{C}_1-20$ アルキル基 (該 $\text{C}_1-20$ アルキル基は、フェニル基 (該フェニル基は、 $\text{C}_1-6$ アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されている) であってもよい。)、 $\text{C}_2-6$ アルケニル基又は $\text{C}_2-6$ アルキニル基 (該 $\text{C}_2-6$ アルケニル基及び $\text{C}_2-6$ アルキニル基は、フェニル基 (該フェニル基は、 $\text{C}_1-6$ アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されている) であってもよい。)) で置換されている) であってもよい。) である請求項3記載のT型カルシウムチャンネル阻害剤。

【請求項5】  $\text{Y}$ が $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^3\text{R}^4$  ( $\text{R}^3$ 及び $\text{R}^4$ は、それぞれ独立して、 $\text{C}_1-6$ アルキル基 (該 $\text{C}_1-6$ アルキル基は、フェニル基 (該フェニル基は、 $\text{C}_1-6$ アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されている) であってもよい。)) で置換されている) 又はフェニル基 (該フェニル基は、 $\text{C}_1-6$ アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されている) であってもよい。) である請求項3記載のT型カルシウムチャンネル阻害剤。

【請求項6】  $\text{R}^1$ 及び $\text{R}^2$ が一緒になって $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$ であり、 $\text{Ar}$ が3-ニトロフェニルであり、 $\text{Y}$ が2-[ベンジル (フェニル) アミノ] エチルである請求項5記載のT型カルシウムチャンネル阻害剤。

【請求項7】 請求項1、請求項2、請求項3、請求項4、請求項5又は請求項6に記載のT型カルシウムチャンネル阻害剤を含有する医薬。

【請求項8】 請求項1、請求項2、請求項3、請求項4、請求項5又は請求項6に記載のT型カルシウムチャンネル阻害剤を含有する、T型カルシウムチャンネル阻害作用が有効な疾患の治療薬又は予防薬。

【請求項9】 請求項1、請求項2、請求項3、請求項4、請求項5又は請

請求項 6 に記載の T 型カルシウムチャンネル阻害剤を含有する、心肥大治療薬又は予防薬。

【請求項 10】 請求項 1、請求項 2、請求項 3、請求項 4、請求項 5 又は請求項 6 に記載の T 型カルシウムチャンネル阻害剤を含有する、心不全治療薬又は予防薬。

【請求項 11】 請求項 1、請求項 2、請求項 3、請求項 4、請求項 5 又は請求項 6 に記載の T 型カルシウムチャンネル阻害剤を含有する、心筋症治療薬又は予防薬。

【請求項 12】 請求項 1、請求項 2、請求項 3、請求項 4、請求項 5 又は請求項 6 に記載の T 型カルシウムチャンネル阻害剤を含有する、心房細動治療薬又は予防薬。

【請求項 13】 請求項 1、請求項 2、請求項 3、請求項 4、請求項 5 又は請求項 6 に記載の T 型カルシウムチャンネル阻害剤を含有する、頻脈性不整脈治療薬又は予防薬。

【請求項 14】 請求項 1、請求項 2、請求項 3、請求項 4、請求項 5 又は請求項 6 に記載の T 型カルシウムチャンネル阻害剤を含有する、動脈硬化治療薬又は予防薬。

【請求項 15】 請求項 1、請求項 2、請求項 3、請求項 4、請求項 5 又は請求項 6 に記載の T 型カルシウムチャンネル阻害剤を含有する、腎炎治療薬又は予防薬。

【請求項 16】 請求項 1、請求項 2、請求項 3、請求項 4、請求項 5 又は請求項 6 に記載の T 型カルシウムチャンネル阻害剤を含有する、腎症治療薬又は予防薬。

【請求項 17】 請求項 1、請求項 2、請求項 3、請求項 4、請求項 5 又は請求項 6 に記載の T 型カルシウムチャンネル阻害剤を含有する、腎障害治療薬又は予防薬。

【請求項 18】 請求項 1、請求項 2、請求項 3、請求項 4、請求項 5 又は請求項 6 に記載の T 型カルシウムチャンネル阻害剤を含有する、腎不全治療薬又は予防薬。

【請求項 19】 請求項 1、請求項 2、請求項 3、請求項 4、請求項 5 又は請求項 6 に記載の T 型カルシウムチャンネル阻害剤を含有する、浮腫治療薬又は予防薬。

【請求項 20】 請求項 1、請求項 2、請求項 3、請求項 4、請求項 5 又は請求項 6 に記載の T 型カルシウムチャンネル阻害剤を含有する、炎症治療薬又は予防薬。

【請求項 21】 請求項 1、請求項 2、請求項 3、請求項 4、請求項 5 又は請求項 6 に記載の T 型カルシウムチャンネル阻害剤を含有する、高アルドステロン血症治療薬又は予防薬。

【請求項 22】 請求項 1、請求項 2、請求項 3、請求項 4、請求項 5 又は請求項 6 に記載の T 型カルシウムチャンネル阻害剤を含有する、神経因性疼痛治療薬又は予防薬。

【請求項 23】 請求項 1、請求項 2、請求項 3、請求項 4、請求項 5 又は請求項 6 に記載の T 型カルシウムチャンネル阻害剤を含有する、てんかん治療薬又は予防薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、ジヒドロピリジン環 4 位の絶対配置が R 配置の光学活性ジヒドロピリジン-5-ホスホネート誘導体である T 型カルシウムチャンネル阻害剤に関するものであり、又、T 型カルシウムチャンネル阻害剤が有効な疾患の治療薬又は予防薬に関するものである。

【0002】

【従来の技術および発明が解決しようとする課題】

ジヒドロピリジン-5-ホスホネート誘導体（ラセミ体）は、経口抗高血圧高血圧作用を示し、狭心症、脳血管障害、高血圧症などの循環器系疾患の改善に有効であることが知られている（例えば、特許文献 1～7 参照。）。

【0003】

上記の効果は、主に L 型カルシウムチャンネル阻害作用に基づく血管拡張作用

によるものであり、他の数多くの1,4-ジヒドロピリジン誘導体をはじめとするL型カルシウム拮抗薬と同様である。

#### 【0004】

近年、ジヒドロピリジン-5-ホスホネート誘導体の代表的な化合物であるエホニジピン（ラセミ体）は、L型カルシウムチャンネル阻害作用の他に、T型カルシウムチャンネル阻害作用をも併せ持つことが発見された（例えば、非特許文献1参照。）。

#### 【0005】

T型カルシウムチャンネルの活性化は、心肥大（例えば、非特許文献2参照。）、心不全（例えば、非特許文献2参照。）、心筋症（例えば、非特許文献3参照。）、心房細動をはじめとする頻脈性不整脈（例えば、非特許文献4参照。）、動脈硬化（例えば、非特許文献5参照。）、腎炎・腎症をはじめとする腎障害（例えば、非特許文献6参照。）、腎不全（例えば、非特許文献6参照。）、炎症および浮腫（例えば、非特許文献7参照。）、高アルドステロン血症（例えば、非特許文献8参照。）、神経因性疼痛（例えば、非特許文献9参照。）、てんかん（例えば、非特許文献10参照。）の発症に関与すると報告されており、従って、T型カルシウムチャンネル阻害剤は、これらの疾患の治療又は予防に有効と考えられる。

#### 【0006】

しかし、エホニジピン（ラセミ体）をはじめとするジヒドロピリジン-5-ホスホネート誘導体（ラセミ体）は、上記の疾患を治療する上で、L型カルシウムチャンネル阻害作用に基づく強い血管拡張作用や心機能への影響が治療する際の阻害要因となる可能性があり、又、血管拡張作用に基づく頭痛、ほてり、めまい、浮腫等の発生など、生活の質（Quality of Life）の低下を招く可能性があることが危惧される。

#### 【0007】

以上のことより、上記疾患の治療薬として、L型カルシウムチャンネル阻害作用が弱い又は殆どL型カルシウムチャンネル阻害作用を示さない、T型カルシウムチャンネル阻害剤を見いだすことができれば、非常に有用であると考えられ



る。

【0008】

【特許文献1】

特開昭61-30591号公報

【特許文献2】

特開昭60-69089号公報

【特許文献3】

特開平01-275591号公報

【特許文献4】

特開昭61-63688号公報

【特許文献5】

特開昭63-233992号公報

【特許文献6】

特開昭62-169795号公報

【特許文献7】

特開昭62-169796号公報

【非特許文献1】

MasumiyaH et al.: Eur J Pharmacol 335, p.15-21 (1997)

【非特許文献2】

Mulder Pet al.: J Am Coll Cardiol 29, p.416-421 (1997)

【非特許文献3】

VillameJ et al.: Cardiovasc Drugs Ther 15, p.41-48 (2001)

【非特許文献4】

Fareh Set al.: Circulation 100, p.2191-2197 (1999)

【非特許文献5】

Noll Gand Luscher TF: Cardiology 89, p.10-15 (1998)

【非特許文献6】

Baylis Cet al.: Am J Kidney Dis 38 p.1292-1297 (2001)

【非特許文献7】

Bilici Det al.: Pharmacol Res 44, p.527-531 (2001)

【非特許文献 8】

Lenglet S et al.: Endocrinology 143, p.1748-60 (2002)

【非特許文献 9】

McCallum JB et al.: Anesthesiology 98, p.209-216 (2003)

【非特許文献 10】

Porcello DM et al.: JNeurophysiol 89, p.177-185 (2003)

【0009】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、上記の課題を解決するために鋭意検討した結果、ジヒドロピリジン環 4 位の絶対配置が R 配置の光学活性ジヒドロピリジン-5-ホスホネート誘導体が、弱いか又は殆ど L 型カルシウムチャンネル阻害作用を示さずないのに対し、T 型カルシウムチャンネルに選択的な阻害作用は殆どそのまま維持されるを示すことを見だし、本発明を完成させた。

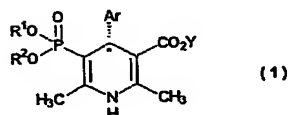
【0010】

即ち、本発明は、

1. 式 (1)

【0011】

【化 5】



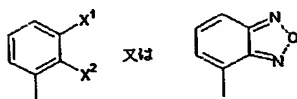
【0012】

〔式中、R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> は、それぞれ独立して、C<sub>1</sub> - 6 アルキル基 (該 C<sub>1</sub> - 6 アルキル基は、フェニル基 (該フェニル基は、C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。)、C<sub>2</sub> - 6 アルケニル基又は C<sub>2</sub> - 6 アルキニル基 (該 C<sub>2</sub> - 6 アルケニル基及び C<sub>2</sub> - 6 アルキニル基は、フェニル基 (該フェニル基は、C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。)) で置換されていてもよい。)) 若しくは - (CH

2)<sub>n</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> (R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、それぞれ独立して、C<sub>1</sub>－6アルキル基 (該C<sub>1</sub>－6アルキル基は、フェニル基 (該フェニル基は、C<sub>1</sub>－6アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。) で置換されていてもよい。) 又はフェニル基 (該フェニル基は、C<sub>1</sub>－6アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。) を意味し、nは2～6の整数を意味する。) を意味するか又は、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が一緒になって－CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>－CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>－、－CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>－CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>－CR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>－若しくは－CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>－CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>－CR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>－CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>－ (R<sup>5</sup>～R<sup>12</sup>は、それぞれ独立して、水素原子若しくはC<sub>1</sub>－6アルキル基を意味するか又は何れか2つが一緒になって置換している炭素原子と共に5、6又は7員環を形成してもよい。) を意味し、Arは、

【0013】

【化6】

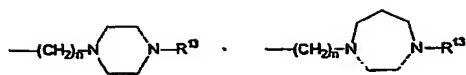


【0014】

(式中、X<sup>1</sup>及びX<sup>2</sup>は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、トリフルオロメチル基又はジフルオロメトキシ基を意味する。) を意味し、Yは、C<sub>1</sub>－20アルキル基 (該C<sub>1</sub>－20アルキル基は、フェニル基 (該フェニル基は、C<sub>1</sub>－6アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。) 、C<sub>2</sub>－6アルケニル基又はC<sub>2</sub>－6アルキニル基 (該C<sub>2</sub>－6アルケニル基及びC<sub>2</sub>－6アルキニル基は、フェニル基 (該フェニル基は、C<sub>1</sub>－6アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。) で置換されていてもよい。) で置換されていてもよい。) 、－(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> (R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、それぞれ独立して、C<sub>1</sub>－6アルキル基 (該C<sub>1</sub>－6アルキル基は、フェニル基 (該フェニル基は、C<sub>1</sub>－6アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。) で置換されていてもよい。) 又はフェニル基 (該フェニル基は、C<sub>1</sub>－6アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。) を意味し、nは2～6の整数を意味する。) 、

【0015】

【化7】

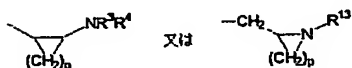


【0016】

(式中、 $R^{13}$ は、 $C_{1-6}$ アルキル基(該 $C_{1-6}$ アルキル基は、フェニル基(該フェニル基は、 $C_{1-6}$ アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。)で置換されていてもよい。)又はフェニル基(該フェニル基は、 $C_{1-6}$ アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。)を意味し、 $n$ は2～6の整数を意味する。)、

【0017】

【化8】



【0018】

(式中、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $R^{13}$ は前記と同じ意味であり、 $o$ 及び $p$ は、それぞれ独立して3又は4を意味する。)を意味し、\*は、 $R$ の絶対配置を意味する。]で表される光学活性1, 4-ジヒドロピリジン化合物、その医薬的に許容される塩又はそれらの溶媒和物であるT型カルシウムチャンネル阻害剤、

2.  $R^1$ 及び $R^2$ が一緒になって $-CR^5R^6-CR^7R^8-$ 、 $-CR^5R^6-CR^7R^8-CR^9R^{10}-$ 又は $-CR^5R^6-CR^7R^8-CR^9R^{10}-CR^{11}R^{12}-$ ( $R^5 \sim R^{12}$ は、それぞれ独立して、水素原子若しくは $C_{1-6}$ アルキル基を意味するか又は何れか2つが一緒になって置換している炭素原子と共に5、6又は7員環を形成してもよい。)である1記載のT型カルシウムチャンネル阻害剤、

3.  $A_r$ が3-ニトロフェニル、2-ニトロフェニル又は2, 3-ジクロロフェニルである2記載のT型カルシウムチャンネル阻害剤、

4.  $Y$ が $C_{1-20}$ アルキル基(該 $C_{1-20}$ アルキル基は、フェニル基(該

フェニル基は、C<sub>1</sub>－6アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。)、C<sub>2</sub>－6アルケニル基又はC<sub>2</sub>－6アルキニル基(該C<sub>2</sub>－6アルケニル基及びC<sub>2</sub>－6アルキニル基は、フェニル基(該フェニル基は、C<sub>1</sub>－6アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。))で置換されていてもよい。))で置換されていてもよい。))である3記載のT型カルシウムチャンネル阻害剤、

5. Yが $-(CH_2)_nNR^3R^4$  (R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、それぞれ独立して、C<sub>1</sub>－6アルキル基(該C<sub>1</sub>－6アルキル基は、フェニル基(該フェニル基は、C<sub>1</sub>－6アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。))で置換されていてもよい。))又はフェニル基(該フェニル基は、C<sub>1</sub>－6アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。))である3記載のT型カルシウムチャンネル阻害剤、

6. R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が一緒になって $-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-$ であり、Arが3-ニトロフェニルであり、Yが2-[ベンジル(フェニル)アミノ]エチルである5記載のT型カルシウムチャンネル阻害剤、

7. 1、2、3、4、5又は6に記載のT型カルシウムチャンネル阻害剤を含有する医薬、

8. 1、2、3、4、5又は6に記載のT型カルシウムチャンネル阻害剤を含有する、T型カルシウムチャンネル阻害作用が有効な疾患の治療薬又は予防薬、

9. 1、2、3、4、5又は6に記載のT型カルシウムチャンネル阻害剤を含有する、心肥大治療薬又は予防薬、

10. 1、2、3、4、5又は6に記載のT型カルシウムチャンネル阻害剤を含有する、心不全治療薬又は予防薬、

11. 1、2、3、4、5又は6に記載のT型カルシウムチャンネル阻害剤を含有する、心筋症治療薬又は予防薬、

12. 1、2、3、4、5又は6に記載のT型カルシウムチャンネル阻害剤を含有する、心房細動治療薬又は予防薬、

13. 1、2、3、4、5又は6に記載のT型カルシウムチャンネル阻害剤を含有する、頻脈性不整脈治療薬又は予防薬、

14. 1、2、3、4、5又は6に記載のT型カルシウムチャンネル阻害剤を含有する、動脈硬化治療薬又は予防薬、
15. 1、2、3、4、5又は6に記載のT型カルシウムチャンネル阻害剤を含有する、腎炎治療薬又は予防薬、
16. 1、2、3、4、5又は6に記載のT型カルシウムチャンネル阻害剤を含有する、腎症治療薬又は予防薬、
17. 1、2、3、4、5又は6に記載のT型カルシウムチャンネル阻害剤を含有する、腎障害治療薬又は予防薬、
18. 1、2、3、4、5又は6に記載のT型カルシウムチャンネル阻害剤を含有する、腎不全治療薬又は予防薬、
19. 1、2、3、4、5又は6に記載のT型カルシウムチャンネル阻害剤を含有する、浮腫治療薬又は予防薬、
20. 1、2、3、4、5又は6に記載のT型カルシウムチャンネル阻害剤を含有する、炎症治療薬又は予防薬、
21. 1、2、3、4、5又は6に記載のT型カルシウムチャンネル阻害剤を含有する、高アルドステロン血症治療薬又は予防薬、
22. 1、2、3、4、5又は6に記載のT型カルシウムチャンネル阻害剤を含有する、神経因性疼痛治療薬又は予防薬、
23. 1、2、3、4、5又は6に記載のT型カルシウムチャンネル阻害剤を含有する、てんかん治療薬又は予防薬、
- を提供する。

#### 【0019】

##### 【発明の実施の形態】

以下、更に詳細に本発明を説明する。

#### 【0020】

尚、本明細書中、「n」はノルマルを、「i」はイソを、「s」はセカンダリーを、「t」はターシャリーを、「c」はシクロを意味する。

#### 【0021】

本明細書中に記載する各置換基を説明する。

## 【0022】

ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子が挙げられる。

## 【0023】

C<sub>1-6</sub>アルキル基としては、直鎖、分岐もしくは環状であってよく、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、c-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、c-ブチル、n-ペンチル、1-メチル-n-ブチル、2-メチル-n-ブチル、3-メチル-n-ブチル、1, 1-ジメチル-n-プロピル、c-ペンチル、2-メチル-c-ブチル、n-ヘキシル、1-メチル-n-ペンチル、2-メチル-n-ペンチル、1, 1-ジメチル-n-ブチル、1-エチル-n-ブチル、1, 1, 2-トリメチル-n-プロピル、c-ヘキシル、1-メチル-c-ペンチル、1-エチル-c-ブチル及び1, 2-ジメチル-c-ブチル等が挙げられる。

## 【0024】

C<sub>1-20</sub>アルキル基としては、直鎖、分岐もしくは環状であってよく、例えば、上記C<sub>1-6</sub>アルキル基に挙げた置換基に加えて、n-ヘプチル、2-c-ペンチルエチル、n-オクチル、2-c-ヘキシルエチル、3-c-ペンチル-n-プロピル、n-ノニル、3-c-ヘキシル-n-プロピル、4-c-ペンチル-n-ブチル、n-デシル、4-c-ヘキシル-n-ブチル、5-c-ペンチル-n-ペンチル、n-ウンデシル、5-c-ヘキシル-n-ペンチル、6-c-ペンチル-n-ヘキシル、n-ドデシル、n-トリデシル、n-テトラデシル、n-ペンタデシル、n-ヘキサデシル、n-ヘプタデシル、n-オクタデシル、n-ノナデシル及びn-エイコシル等が挙げられる。

## 【0025】

C<sub>2-6</sub>アルケニル基は、直鎖、分岐もしくは環状であってよく、例えば、エテニル、n-プロペニル、i-プロペニル、c-プロペニル、n-ブテニル、i-ブテニル、s-ブテニル、c-ブテニル、n-ペンテニル、1-メチル-n-ブテニル、2-メチル-n-ブテニル、3-メチル-n-ブテニル、1, 1-ジメチル-n-プロペニル、c-ペンテニル、2-メチル-c-ブテニル、n-ヘキセ

ニル、1-メチル-n-ペンテニル、2-メチル-n-ペンテニル、1, 1-ジメチル-n-ブテニル、1-エチル-n-ブテニル、1, 1, 2-トリメチル-n-プロペニル、c-ヘキセニル、1-メチル-c-ペンテニル、1-エチル-c-ブテニル及び1, 2-ジメチル-c-ブテニル等が挙げられる。

#### 【0026】

C<sub>2-6</sub>アルキニル基としては、直鎖、分岐もしくは環状であってよく、例えば、エチニル、n-プロピニル、i-プロピニル、c-プロピニル、n-ブチニル、i-ブチニル、s-ブチニル、c-ブチニル、n-ペンチニル、1-メチル-n-ブチニル、2-メチル-n-ブチニル、3-メチル-n-ブチニル、1, 1-ジメチル-n-プロピニル、c-ペンチニル、2-メチル-c-ブチニル、n-ヘキシニル、1-メチル-n-ペンチニル、2-メチル-n-ペンチニル、1, 1-ジメチル-n-ブチニル、1-エチル-n-ブチニル、1, 1, 2-トリメチル-n-プロピニル、c-ヘキシニル、1-メチル-c-ペンチニル、1-エチル-c-ブチニル及び1, 2-ジメチル-c-ブチニル等が挙げられる。

#### 【0027】

C<sub>1-6</sub>アルコキシ基としては、直鎖、分岐もしくは環状であってよく、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、c-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、c-ブトキシ、n-ペンチルオキシ、1-メチル-n-ブトキシ、2-メチル-n-ブトキシ、3-メチル-n-ブトキシ、1, 1-ジメチル-n-プロポキシ、c-ペンチルオキシ、2-メチル-c-ブトキシ、n-ヘキシルオキシ、1-メチル-n-ペンチルオキシ、2-メチル-n-ペンチルオキシ、1, 1-ジメチル-n-ブトキシ、1-エチル-n-ブトキシ、1, 1, 2-トリメチル-n-プロポキシ、c-ヘキシルオキシ、1-メチル-c-ペンチルオキシ、1-エチル-c-ブトキシ及び1, 2-ジメチル-c-ブトキシ等が挙げられる。

#### 【0028】

5、6又は7員環としては、c-ペンチル、c-ヘキシル及びc-ヘプチルが挙げられる。

#### 【0029】



好ましい  $R^1$  及び  $R^2$  としては以下のものが挙げられる。

【0030】

1.  $R^1$  及び  $R^2$  が一緒になって  $-CR^5R^6-CR^7R^8-$ 、 $-CR^5R^6-CR^7R^8-CR^9R^{10}-$  又は  $-CR^5R^6-CR^7R^8-CR^9R^{10}-CR^{11}R^{12}-$  ( $R^5 \sim R^{12}$  は、それぞれ独立して、水素原子若しくは  $C_1-6$  アルキル基を意味するか又は何れか2つが一緒になって置換している炭素原子と共に5、6又は7員環を形成してもよい。 )。

【0031】

2.  $R^1$  及び  $R^2$  が一緒になって  $-CR^5R^6-CR^7R^8-CR^9R^{10}-$  ( $R^5 \sim R^{10}$  が、それぞれ独立して、水素原子又は  $C_1-6$  アルキル基である。 )。

【0032】

3.  $R^1$  及び  $R^2$  が一緒になって  $-CH_2-CR^7R^8-CH_2-$  ( $R^7$  及び  $R^8$  が、それぞれ独立して、水素原子又は  $C_1-6$  アルキル基である。 )。

【0033】

4.  $R^1$  及び  $R^2$  が一緒になって  $-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-$ 。

【0034】

好ましい  $Ar$  としては、以下のものが挙げられる。

【0035】

1. 3-ニトロフェニル、2-ニトロフェニル又は2, 3-ジクロロフェニル。

【0036】

2. 3-ニトロフェニル。

【0037】

好ましい  $Y$  としては以下のものが挙げられる。

【0038】

1.  $C_1-20$  アルキル基 (該  $C_1-20$  アルキル基は、フェニル基 (該フェニル基は、 $C_1-6$  アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。 )、 $C_2-6$  アルケニル基又は  $C_2-6$  アルキニル基 (該  $C_2-6$  アルケニル基及

びC<sub>2</sub>-6アルキニル基は、フェニル基（該フェニル基は、C<sub>1</sub>-6アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。）で置換されていてもよい。）で置換されていてもよい。）。

【0039】

2. n-ヘプチル、2-c-ペンチルエチル、n-オクチル、2-c-ヘキシルエチル、3-c-ペンチル-n-プロピル、n-ノニル、3-c-ヘキシル-n-プロピル、4-c-ペンチル-n-ブチル、n-デシル、4-c-ヘキシル-n-ブチル、5-c-ペンチル-n-ペンチル、n-ウンデシル、5-c-ヘキシル-n-ペンチル、6-c-ペンチル-n-ヘキシル、n-ドデシル、n-トリデシル、n-テトラデシル、(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Ph、(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>Ph、(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>Ph、CH<sub>2</sub>CH=CHPh又は(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH=CHPh。（Phはフェニルを意味する。）

【0040】

3. n-オクチル、2-c-ヘキシルエチル、n-ノニル、3-c-ヘキシル-n-プロピル、4-c-ペンチル-n-ブチル、n-デシル、4-c-ヘキシル-n-ブチル、n-ウンデシル、n-ドデシル、(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>Ph又はCH<sub>2</sub>CH=CHPh。（Phはフェニルを意味する。）

【0041】

4. -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>（R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、それぞれ独立して、C<sub>1</sub>-6アルキル基（該C<sub>1</sub>-6アルキル基は、フェニル基（該フェニル基は、C<sub>1</sub>-6アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。）で置換されていてもよい。）又はフェニル基（該フェニル基は、C<sub>1</sub>-6アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。））。

【0042】

5. -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>（R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>が、それぞれ独立して、メチル、フェニル又はベンジルであり、nが2又は3である。）。

【0043】

6. 2-[ベンジル（フェニル）アミノ]エチル。

【0044】

本発明に用いられる好ましい化合物としては、以下に示す化合物が挙げられる。

【0045】

1.  $R^1$  及び  $R^2$  が一緒になって  $-CR^5R^6-CR^7R^8-$ 、 $-CR^5R^6-CR^7R^8-CR^9R^{10}-$  又は  $-CR^5R^6-CR^7R^8-CR^9R^{10}-CR^{11}R^{12}-$  ( $R^5 \sim R^{12}$  は、それぞれ独立して、水素原子若しくは  $C_1-6$  アルキル基を意味するか又は何れか2つが一緒になって置換している炭素原子と共に5、6又は7員環を形成してもよい。) である、式(1)で表される光学活性1, 4-ジヒドロピリジン化合物。

【0046】

2.  $R^1$  及び  $R^2$  が一緒になって  $-CR^5R^6-CR^7R^8-CR^9R^{10}-$  ( $R^5 \sim R^{10}$  が、それぞれ独立して、水素原子又は  $C_1-6$  アルキル基である。) である、1記載の光学活性1, 4-ジヒドロピリジン化合物。

【0047】

3.  $R^1$  及び  $R^2$  が一緒になって  $-CH_2-CR^7R^8-CH_2-$  ( $R^7$  及び  $R^8$  が、それぞれ独立して、水素原子又は  $C_1-6$  アルキル基である。) である、2記載の光学活性1, 4-ジヒドロピリジン化合物。

【0048】

4.  $R^1$  及び  $R^2$  が一緒になって  $-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-$  である、3記載の光学活性1, 4-ジヒドロピリジン化合物。

【0049】

5.  $Ar$  が3-ニトロフェニル、2-ニトロフェニル又は2, 3-ジクロロフェニルである、1、2、3又は4記載の光学活性1, 4-ジヒドロピリジン化合物。

【0050】

6.  $Ar$  が3-ニトロフェニルである、1、2、3又は4記載の光学活性1, 4-ジヒドロピリジン化合物。

【0051】

7.  $Y$  が  $C_1-20$  アルキル基 (該  $C_1-20$  アルキル基は、フェニル基 (該

フェニル基は、C<sub>1</sub>—6アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。)、C<sub>2</sub>—6アルケニル基又はC<sub>2</sub>—6アルキニル基(該C<sub>2</sub>—6アルケニル基及びC<sub>2</sub>—6アルキニル基は、フェニル基(該フェニル基は、C<sub>1</sub>—6アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。))で置換されていてもよい。))で置換されていてもよい。))である、5又は6記載の光学活性1, 4-ジヒドロピリジン化合物。

【0052】

8. Yが、n-ヘプチル、2-c-ペンチルエチル、n-オクチル、2-c-ヘキシルエチル、3-c-ペンチル-n-プロピル、n-ノニル、3-c-ヘキシル-n-プロピル、4-c-ペンチル-n-ブチル、n-デシル、4-c-ヘキシル-n-ブチル、5-c-ペンチル-n-ペンチル、n-ウンデシル、5-c-ヘキシル-n-ペンチル、6-c-ペンチル-n-ヘキシル、n-ドデシル、n-トリデシル、n-テトラデシル、(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Ph、(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>Ph、(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>Ph、CH<sub>2</sub>CH=CHPh又は(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH=CHPh(Phはフェニルを意味する。))である、5又は6記載の光学活性1, 4-ジヒドロピリジン化合物。

【0053】

9. Yが、n-オクチル、2-c-ヘキシルエチル、n-ノニル、3-c-ヘキシル-n-プロピル、4-c-ペンチル-n-ブチル、n-デシル、4-c-ヘキシル-n-ブチル、n-ウンデシル、n-ドデシル、(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>Ph又はCH<sub>2</sub>CH=CHPh(Phはフェニルを意味する。))である、5又は6記載の光学活性1, 4-ジヒドロピリジン化合物。

【0054】

10. Yが-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>(R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、それぞれ独立して、C<sub>1</sub>—6アルキル基(該C<sub>1</sub>—6アルキル基は、フェニル基(該フェニル基は、C<sub>1</sub>—6アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。))で置換されていてもよい。))又はフェニル基(該フェニル基は、C<sub>1</sub>—6アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。))である、5又は6記載の光学活性1, 4-ジヒドロピリジン化合物。

## 【0055】

11. Yが $-(CH_2)_nNR^3R^4$  ( $R^3$ 及び $R^4$ が、それぞれ独立して、メチル、フェニル又はベンジルであり、nが2又は3である。)である、5又は6記載の光学活性1, 4-ジヒドロピリジン化合物。

## 【0056】

12. Yが2-[ベンジル(フェニル)アミノ]エチルである、5又は6記載の光学活性1, 4-ジヒドロピリジン化合物。

## 【0057】

本発明に使用される光学活性1, 4-ジヒドロピリジン化合物は、塩の形成可能な化合物であるときはその医薬的に許容し得る塩も有効成分として用いることができる。

## 【0058】

医薬的に許容し得る塩としては塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、メタンスルホン酸塩、酢酸塩、安息香酸塩、酒石酸塩、リン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、リンゴ酸塩、グルコン酸塩及びサリチル酸塩等が挙げられる。

## 【0059】

好ましくは、塩酸塩及びメタンスルホン酸塩が挙げられる。

## 【0060】

溶媒和物としては、医薬的に許容し得るものであれば、特に限定されるものではなく、具体的には、水和物及びエタノール和物等を挙げることができる。

## 【0061】

本発明に使用される光学活性1, 4-ジヒドロピリジン化合物、その医薬的に許容される塩又はそれらの溶媒和物であるT型カルシウムチャンネル阻害剤、該T型カルシウムチャンネル阻害剤を含有する医薬又は該T型カルシウムチャンネル阻害剤を含有するT型カルシウムチャンネル阻害作用が有効な疾患の治療薬は、通常錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、丸剤、シロップ剤などの経口投与剤、直腸投与剤、経鼻吸収剤、経陰吸収剤等の経粘膜吸収剤、経肺吸収剤、吸入剤、点眼剤、経皮吸収剤あるいは注射剤として投与できる。本剤は1個の治療剤として、あるいはほかの治療剤との混合物として投与できる。それらは単体で投与し

てもよいが、一般的には医薬組成物の形態で投与する。それらの製剤は、薬理的、製剤学的に許容しうる添加物を加え、常法により製造することができる。すなわち、経口剤には通常の賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、湿潤剤、可塑剤、コーティング剤などの添加物を使用することができる。経口用液剤は、水性または油性懸濁液、溶液、乳濁液、シロップ、エリキシルなどの形態であってもよく、あるいは使用前に水またはほかの適当な溶媒で調製するドライシロップとして供されてもよい。前記の液剤は、懸濁化剤、香料、希釈剤あるいは乳化剤のような通常の添加剤を含むことができる。直腸内投与する場合は座剤として投与することができる。坐剤はカカオ脂、ラウリン脂、マクロゴール、グリセロゼラチン、ウィテップゾール、ステアリン酸ナトリウムまたはそれらの混合物など、適当な物質を基剤として、必要に応じて乳化剤、懸濁化剤、保存剤などを加えることができる。注射剤は、水性あるいは用時溶解型剤形を構成しうる注射用蒸留水、生理食塩水、5%ブドウ糖溶液、プロピレングリコールなどの溶解剤ないし溶解補助剤、pH調節剤、等張化剤、安定化剤などの製剤成分が使用される。

#### 【0062】

本発明の薬剤をヒトに投与する場合は、その投与量を患者の年齢、状態により決定するが通常成人の場合、経口剤あるいは直腸内投与では0.1~1000mg/ヒト/日程度、注射剤で0.05mg~500mg/ヒト/日程度である。これらの数値はあくまでも例示であり、投与量は患者の症状にあわせて決定されるものである。

#### 【0063】

本発明を使用する場面としては、T型カルシウムチャンネル阻害活性を有する化合物を使用することにより病態の改善が期待できる場面が挙げられる。具体的には、心肥大、心不全、心筋症、心房細動をはじめとする頻脈性不整脈、動脈硬化、腎炎・腎症をはじめとする腎障害、腎不全、炎症および浮腫、高アルドステロン血症、神経因性疼痛、てんかん等の治療や予防に有用である。

#### 【0064】

式(1)で表される光学活性1,4-ジヒドロピリジン化合物は、特開平01-113398号公報、特開平02-011592号公報、Chem. Pharm. Bull.

, 40(9), 2377-2381 (1992) 及び Chem. Pharm. Bull., 40(9), 2370-2376 (1992)

に記載の方法を参考に製造することができる。

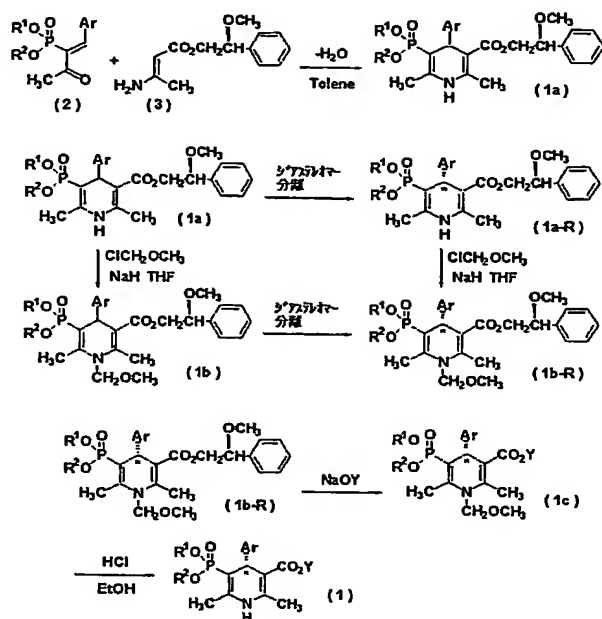
### 【0065】

製造方法をスキーム 1 に示した。

スキーム 1

### 【0066】

#### 【化 9】



### 【0067】

(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、Ar、Y 及び\*は、前記と同様である。)

はじめに、スチリルホスホネート (2) 及び光学活性アミノクロトン酸誘導体 (3) を共沸脱水条件下トルエン中で加熱し、1, 4-ジヒドロピリジン誘導体 (1a) とする。

### 【0068】

次に、1, 4-ジヒドロピリジン誘導体 (1a) を結晶化又はクロマトグラフィー等でジアステレオマー分離を行い、(1a-R) とし、メトキシメチル化を行うか、又は、メトキシメチル化を行い、(1b) とした後に結晶化又はクロマトグラフィー等でジアステレオマー分離を行い、(1b-R) とする。

## 【0069】

続いて、エステル交換を行い、塩化水素でメトキシメチル基を脱離することにより、式(1)の光学活性1,4-ジヒドロピリジン化合物を製造することができる。

## 【0070】

又、特開昭61-30591号公報、特開昭60-69089号公報、特開平01-275591号公報、特開昭61-63688号公報、特開昭63-233992号公報、特開昭62-169795号公報及び特開昭62-169796号公報に記載の製造法に従って、ラセミの1,4-ジヒドロピリジン化合物を製造した後、光学活性カラムを用いてHPLCで分離することによっても光学活性1,4-ジヒドロピリジン化合物を製造することができる。

## 【0071】

## 【実施例】

以下、本発明を実施例にて詳述するが、本発明は、これらの実施例に何ら限定されるものではない。

## 【0072】

尚、実施例に使用したエホニジピン(1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-5-(5,5-ジメチル-2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-イル)-4-(3-ニトロフェニル)-3-ピリジンカルボン酸 2-[ベンジル(フェニル)アミノ]エチルエステル)のR体及びS体は、特開昭63-233992号公報の実施例25に記載の方法に従ってラセミのエホニジピンを合成した後、光学異性体分離カラムでHPLC分取したものを用いた。

## 【0073】

HPLC分取条件

カラム: CHIRALCEL OC (ダイセル化学工業(株)社製)

カラムサイズ: 20 cm  $\phi$   $\times$  50 cm

溶離液: メタノール

カラム温度: 室温

流速: 760 mL/min



## 【0074】

薬理試験例 1 (哺乳動物細胞 (BHK cells) に発現させたL型およびT型Caチャンネルに及ぼす影響)

## 試験方法

試験は、Wakamori M et al.の方法 (Wakamori M et al.: J Biol Chem 273, 34857-34867, 1998) に準じて、L型CaチャンネルあるいはT型Caチャンネル ( $\alpha 1G$ ) (Perez-Reyes E.: J Bioenerg Biomembr 30, 313-318, 1998) を発現させたBHK(baby hamster kidney)細胞を用いてwholecell patch clamp法による電気生理学的評価を行った。各Caイオン電流は、膜電位 $-80\text{mV}$ に保持した細胞に脱分極パルス (L型Caチャンネルは $10\text{mV}$ 、T型Caチャンネルは $-20\text{mV}$ ) を与えた時の内向き電流としてパッチクランプアンプを介して測定した。エホニジピンの光学活性体 R (+) 体、S (-) 体あるいは溶媒 (最終濃度 $0.1\%$  DMSO) は、細胞外測定溶液中に溶解して灌流して適用し、適用5分後のCaイオン電流の変化を測定した。結果は、溶媒対照のCa電流量 (100%) に対する発明化合物のCa電流量抑制率 (%) で表した。

## 【0075】

## 【表 1】

エホニジピン R (-) 体 (平均値 $\pm$ SE)

Caチャンネルタイプ	濃度 ( $\mu\text{M}$ )	阻害抑制率 (%)	例数
T型	0.1	28.2	2
	1	$52.7 \pm 17.0$	3
	10	$73.4 \pm 21.3$	4
L型	10	-3.6	2

## 【0076】

## 【表 2】

エホニジピン S (+) 体 (平均値 $\pm$ SE)

Caチャンネルタイプ	濃度 ( $\mu$ M)	阻害抑制率 (%)	例数
T型	0.1	7.7	1
	1	41.6 $\pm$ 6.3	3
	10	75.6 $\pm$ 7.1	3
L型	1	82.0	2

## 【0077】

## 結果

エホニジピン光学活性体R体はT型Caチャンネルに対して(+)体、(-)体両者同等の0.1 $\mu$ M以上の濃度で濃度依存的な抑制阻害作用活性を示した。一方L型Caチャンネルに対しては10 $\mu$ Mでも阻害作用を示さなかった。一方、S体はL型Caチャンネルに対して1 $\mu$ Mで82%と強力な(+)体が阻害作用を示した。しめたものの、(-)体は高濃度まで影響しなかった。これらの結果から、エホニジピンR(-)体はT型Caチャンネルのみに選択性が高いことが判った。と考えられた。

## 【0078】

## 製剤例1

以下の成分を含有する顆粒剤を製造する

成分	式(1)で表される化合物	10mg
	乳糖	700mg
	コーンスターチ	274mg
	HPC-L	16mg
		1000mg

式(1)で表される化合物と乳糖を60メッシュのふるいに通す。コーンスターチを120メッシュのふるいに通す。これらをV型混合機にて混合する。混合末に低粘度ヒドロキシプロピルセルロース(HPC-L)水溶液を添加し、練合、造粒(押し出し造粒 孔径0.5~1mm)した後、乾燥する。得られた乾燥顆粒を振動ふ

るい (12/60メッシュ) で篩過し顆粒剤を得る。

### 【0079】

#### 製剤例 2

以下の成分を含有するカプセル充填用散剤を製造する。

成分	式 (1) で表される化合物	10 mg
	乳糖	79 mg
	コーンスターチ	10 mg
	ステアリン酸マグネシウム	1 mg
		100 mg

式 (1) で表される化合物と乳糖を 60 メッシュのふるいに通す。コーンスターチを 120 メッシュのふるいに通す。これらとステアリン酸マグネシウムを V 型混合機にて混合する。10 倍散 100 mg を 5 号硬ゼラチンカプセルに充填する

### 【0080】

#### 製剤例 3

以下の成分を含有するカプセル充填用顆粒剤を製造する。

成分	式 (1) で表される化合物	15 mg
	乳糖	90 mg
	コーンスターチ	42 mg
	HPC-L	3 mg
		150 mg

式 (1) で表される化合物と乳糖を 60 メッシュのふるいに通す。コーンスターチを 120 メッシュのふるいに通す。これらを V 型混合機にて混合する。混合末に低粘度ヒドロキシプロピルセルロース (HPC-L) 水溶液を添加し、練合、造粒した後、乾燥する。得られた乾燥顆粒を振動ふるい (12/60メッシュ) で篩過し整粒し、その 150 mg を 4 号硬ゼラチンカプセルに充填する。

### 【0081】

#### 製剤例 4

以下の成分を含有する錠剤を製造する。

成分	式 (1) で表される化合物	10 mg
----	----------------	-------

乳糖	90 mg
微結晶セルロース	30 mg
ステアリン酸マグネシウム	5 mg
CMC-Na	15 mg
<hr/>	
	150 mg

式(1)で表される化合物と乳糖と微結晶セルロース、CMC-Na(カルボキシメチルセルロース ナトリウム塩)を60メッシュのふるいに通し、混合する。混合末にステアリン酸マグネシウムを添加し、製剤用混合末を得る。本混合末を直打し150mgの錠剤を得る。

#### 【0082】

##### 製剤例5

静脈用製剤は次のように製造する。

式(1)で表される化合物	100 mg
飽和脂肪酸グリセリド	1000 ml

上記成分の溶液は通常、1分間に1mlの速度で患者に静脈内投与される。

#### 【0083】

##### 【発明の効果】

本発明化合物は、選択的なT型カルシウムチャンネル阻害作用を有することから、血圧、心機能およびQuality of Lifeに悪影響を与えることなく心肥大、心不全、心筋症、心房細動をはじめとする頻脈性不整脈、動脈硬化、腎炎・腎症をはじめとする腎障害、腎不全、浮腫、炎症、高アルドステロン血症、神経因性疼痛、てんかんの治療に使用できると考えられる。従って、本発明は、有効、安全かつQuality of Lifeを考慮した上記疾患に対する治療薬を提供することができる。

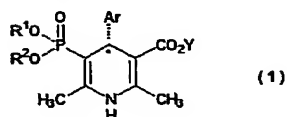
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 T型カルシウムチャンネル阻害剤を提供する。

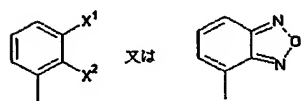
【解決手段】 式(1)

【化1】



[式中、 $R^1$  及び  $R^2$  は、それぞれ独立して、 $C_{1-6}$  アルキル基若しくは  $-(CH_2)_nNR^3R^4$  を意味するか又は、 $R^1$  及び  $R^2$  が一緒になって  $-CR^5R^6-CR^7R^8-$ 、 $-CR^5R^6-CR^7R^8-CR^9R^{10}-$  若しくは  $-CR^5R^6-CR^7R^8-CR^9R^{10}-CR^{11}R^{12}-$  を意味し、 $Ar$  は、

【化2】



(式中、 $X^1$  及び  $X^2$  は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、トリフルオロメチル基又はジフルオロメトキシ基を意味する。) を意味し、 $Y$  は、 $C_{1-20}$  アルキル基、 $-(CH_2)_nNR^3R^4$  等を意味し、 $*$  は、 $R$  の絶対配置を意味する。] で表される光学活性 1, 4-ジヒドロピリジン化合物、その医薬的に許容される塩又はそれらの溶媒和物である T 型カルシウムチャンネル阻害剤。

【選択図】 なし

特願 2003-090916

出願人履歴情報

識別番号

[000003986]

1. 変更年月日

1990年 8月29日

[変更理由]

新規登録

住所

東京都千代田区神田錦町3丁目7番地1

氏名

日産化学工業株式会社